

## 要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 部 井 亮 太
------	-------	---	-----	-----------

## 主 論 文 題 名

Development of a transplant injection device for optimal distribution and retention of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes  
(ヒトiPS由来心筋細胞を用いた心筋再生医療における移植デバイスの開発)

## ( 内 容 の 要 旨 )

虚血性心筋症や拡張型心筋症による重症心不全に対する治療法として、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPS細胞) 由来心筋細胞を用いた心筋再生医療が注目されている。iPS細胞を使用した心筋再生医療の臨床応用においては、安全性の高いiPS細胞の樹立、iPS細胞の大量培養、効率的な心筋細胞分化誘導、心筋細胞の純化・精製、効率的な移植法など多くのステップが必要である。

本研究では心筋細胞の2次元大量培養法、および特殊培養液による心筋純化精製法により作製された微小心筋組織球 (心筋オルガノイド) を用い、効率的に心筋細胞を移植・定着させる移植法、および移植デバイスを開発することを目的とした。移植方法は、有効性、および安全性を考慮した結果、開胸の上、心外膜側から心筋内へ直接細胞を打ち込む方法とした。移植デバイスに関しては、移植した心筋球が心筋の全層に渡って3次元のかつ均等に分散移植でき、さらに心筋組織の傷害を最小限にするような移植針の開発を行うことを目標に、金属微細加工を専門とする企業と共同開発を行った。移植針は、全周性に計6か所の側孔が配置されており、3次元的に移植細胞が注入可能となった。また、針先端を盲端加工することによって、刺入時の心筋への組織ダメージを軽減するとともに、より効率的に側孔から心筋球が出ていく構造を採用した。開発した移植デバイスの生体適合性に関しては、心筋球を移植針に通過させ、通過前後の心筋球形態・心筋球数・細胞生存率変化の検証を行った。いずれの検討項目も有意な変化を認めず、移植針通過により細胞傷害を生じないことを確認した。次に、心拍動下ブタ心臓を用いて、開発したデバイスを用いた心筋球の移植実験を行い、デバイスの安全性、および3次元的に細胞が分布していることを確認した。さらに単離心筋細胞、および心筋球を模した蛍光ビーズをゼラチンハイドロゲルとともにブタ心臓に移植することにより、心筋球の定着率が上昇することを確認し、より至適な移植条件を確立した。移植細胞の定着率に関しては、far-redでラベルした心筋細胞を用いて定量評価を行い、さらに免疫組織学的検証により移植1週間後においても移植心筋細胞が定着していることを確認し、開発したデバイスを用いた心筋球移植の優位性を示した。

以上の検討により、開発した移植デバイスによる安全、かつ効率的な心筋細胞移植法を確立した。本研究によって、重症心不全患者に対する心筋再生医療の臨床応用が進むことが期待される。